

Zweittumoren bei malignen Melanomen

Untersuchung an Melanompatienten
der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
aus den Jahren 1964 – 1971

Helga Resch

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0080

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Zweitumoren bei malignen Melanomen
Untersuchung an Melanompatienten der Dermatologischen
Klinik und Poliklinik der Universität München
aus den Jahren 1964 - 1971

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helga Resch

aus

München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. habil. B.-R. Balda
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1984

1.	Einleitung	1
2.	Die Bedeutung der Musik	2
3.	Die Musik als Kunst	3
4.	Die Musik als Wissenschaft	4
5.	Die Musik als Erziehungsmittel	5
6.	Die Musik als Heilmittel	6
7.	Die Musik als Unterhaltungsmittel	7
8.	Die Musik als Ausdrucksmittel	8
9.	Die Musik als Kommunikationsmittel	9
10.	Die Musik als Kulturmittel	10
11.	Die Musik als Wirtschaftsmittel	11
12.	Die Musik als Politikum	12
13.	Die Musik als Religion	13
14.	Die Musik als Philosophie	14
15.	Die Musik als Psychologie	15
16.	Die Musik als Soziologie	16
17.	Die Musik als Anthropologie	17
18.	Die Musik als Kosmologie	18
19.	Die Musik als Theologie	19
20.	Die Musik als Metaphysik	20
21.	Die Musik als Mystik	21
22.	Die Musik als Magie	22
23.	Die Musik als Alchemie	23
24.	Die Musik als Astrologie	24
25.	Die Musik als Gnomik	25
26.	Die Musik als Hermetik	26
27.	Die Musik als Kabbala	27
28.	Die Musik als Tarot	28
29.	Die Musik als I Ching	29
30.	Die Musik als Feng Shui	30
31.	Die Musik als Vudoodoo	31
32.	Die Musik als Wicca	32
33.	Die Musik als Druiden	33
34.	Die Musik als Magier	34
35.	Die Musik als Priester	35
36.	Die Musik als Propheten	36
37.	Die Musik als Seher	37
38.	Die Musik als Wahrsager	38
39.	Die Musik als Zauberer	39
40.	Die Musik als Hexen	40
41.	Die Musik als Hexenmeister	41
42.	Die Musik als Hexenbann	42
43.	Die Musik als Hexenbeschwörung	43
44.	Die Musik als Hexenopfer	44
45.	Die Musik als Hexenritual	45
46.	Die Musik als Hexenzeremonie	46
47.	Die Musik als Hexenfest	47
48.	Die Musik als Hexenfeier	48
49.	Die Musik als Hexenbankett	49
50.	Die Musik als Hexenbanket	50

Gewidmet meinem lieben Großvater

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	5
2 Patienten und Methodik	8
3 Ergebnisse	9
3.1 Kasuistik	9
3.2 Therapeutische Daten	20
3.3 Gesamthäufigkeit der Zweittumoren	21
3.4 Art, Häufigkeit und zeitliche Abfolge der einzelnen Zweittumoren	22
3.5 Patienten mit drei bösartigen Tumoren	24
3.6 Zeitintervalle zwischen Erst- und Zweittumoren	25
3.7 Überlebensraten	27
3.7.1 Vergleich der Absterbekurven von Melanom- patienten mit und ohne Zweittumoren	31
3.8 Differenzierung der malignen Melanome nach Stadieneinteilung und histologischer Klassifikation	33
4 Diskussion	35
5 Zusammenfassung	50
6 Literatur	53

1 Einleitung

Billroth (12) beschrieb vor etwa hundert Jahren, daß Patienten, die an einem bösartigen Tumor leiden, unter einem erhöhten Risiko stehen, an einer weiteren bösartigen Neubildung zu erkranken. Er betonte, daß diese Erfahrung auch von anderen Autoren geteilt würde.

Bailar (2) verglich 1963 die Inzidenz (neu aufgetretene Krankheitsfälle pro Jahr und 100 000 Einwohner) von Mammakarzinomen bei Frauen, die bereits an einem Karzinom der Portio oder der Zervix uteri erkrankt waren, mit der Inzidenz von Ersttumorereignissen. Das Auftreten von Mammakarzinomen war bei den Erstgenannten häufiger als bei der Vergleichsgruppe.

Slaughter (53) stellte 1944 fest, daß die meisten multiplen Tumoren im Gastrointestinaltrakt entstehen.

Auffällig hoch ist mit 12 % die Inzidenz von Zweittumoren im Kindesalter (42). Am höchsten liegt sie bei solchen Kindern, die aus verschiedenen Gründen einer Bestrahlungsbehandlung unterzogen wurden.

Derartige Untersuchungen können jedoch nicht ohne weiteres verallgemeinert werden, da die Tumorfrequenz neben dem Alter und Geschlecht auch noch von anderen Faktoren, beispielsweise von rassischen Merkmalen, Ernährung und verschiedenen Umweltbedingungen abhängig ist. Insofern könnten auch davon unabhängige Zweittumorereignisse den Eindruck erwecken, daß ein Zusammenhang bestehen könnte.

So ist bekannt, daß die Häufigkeit von malignen Melanomen bei Menschen des nordischen Typs am größten ist (6). Die enorm hohe Inzidenz von Magenkarzinomen in Japan läßt an

einen Einfluß der Ernährung denken. Bereits von mehreren Autoren wurde eine Beziehung zwischen Sonneneinwirkung und Melanomhäufigkeit aufgezeigt. Beispielsweise nimmt in den USA die Inzidenz von malignen Melanomen von 2,7 im Norden auf 7,1 in Richtung Süden zu (27).

Bezogen auf die Gesamtzahl der menschlichen Malignome gehören maligne Melanome zu den selteneren bösartigen Neubildungen. In der Bundesrepublik Deutschland wird bei allerdings steigender Tendenz bislang ein Wert von etwa 1 % aller bösartigen Geschwülste angegeben (6).

Frauen sind etwa zweimal so häufig betroffen wie Männer. Die Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom der Deutschen Forschungsgesellschaft gibt die Häufigkeitsverteilung hinsichtlich des Geschlechts mit 34,6 % für Männer und 65,4 % für Frauen an (6).

Ohne Berücksichtigung der histologischen Eindringtiefe und des klinischen Stadiums geben 1971 Balda (7) und 1975 Elwood (30) unabhängig voneinander die durchschnittliche Lebenserwartung von Melanomträgern mit 26,6 Monaten an.

Die Häufigkeit von malignen Melanomen steigt weltweit an (38). Korting gab 1966 die jährliche Inzidenz mit 1,8 auf 100 000 Einwohner an (39). In Neuseeland ist die Inzidenz in den Jahren 1968 bis 1977 von 6,2 auf 12,8 gestiegen (51). Am extremsten erhöhte sich die Inzidenz in Süd-Arizona (USA): Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 Jahren war ein Anstieg von 6,49 auf 28,57 pro 100 000 Einwohner zu verzeichnen (50).

Die Melanominzidenz in der Bundesrepublik Deutschland wird gegenwärtig auf 4 - 4,5 auf 100 000 Einwohner geschätzt, liegt wahrscheinlich aber deutlich höher (6).

Abgesehen von den erwähnten Zufälligkeiten muß aber die Frage gestellt werden, ob nicht doch ätiologische oder zumindest pathologische Zusammenhänge dafür verantwortlich sind. Möglicherweise liegt bei manchen Menschen eine genetische Disposition an einem bösartigen Tumor zu erkranken vor.

So wurde schon mehrmals beschrieben, daß durch die Therapie des Ersttumors, zum Beispiel Zytostatika oder Strahlenbehandlung eine weitere bösartige Neubildung induziert werden könnte.

Im Falle der Strahlentherapie bösartiger Geschwülste könnte zum Beispiel ein zweites Malignom im Bestrahlungsfeld induziert werden (36).

Uns interessierte diese Frage im Hinblick auf maligne Melanome der Haut.

Ausgewertet wurden 409 Patienten, die in den Jahren 1964 - 1971 in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München wegen eines malignen Melanoms behandelt wurden, hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Alters, der Arten und der Stadien der Erstattumoren, der Therapie der Erstattumoren, der Zeitintervalle zwischen dem Auftreten beider Tumoren, der Arten der Zweittumoren, der Überlebenszeiten der Patienten, der Todesursachen, der histologischen Klassifikation der malignen Melanome und des Auftretens von Metastasen.

In allen Fällen lag eine histologisch gesicherte Diagnose vor. Entsprechend den Forderungen von Warren und Gates (44) wurden Metastasen der Erstattumoren ausgeschlossen.

Berücksichtigt wurden sowohl Patienten, bei denen die Diagnosestellung beider Tumoren zugleich erfolgte, als auch Patienten, bei denen die Diagnose des Melanoms dem Zweittumor vorausging oder umgekehrt.

3 Ergebnisse

3.1 Kasuistik

Von den 409 Patienten diagnostizierten wir bei 27 einen Zweittumor. Die wesentlichen Daten dieser Patienten sind nachfolgend kurz dargestellt. (Tab. 1)

1. F. F., geb. 22.11.89, 73jähriger Mann, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der rechten Fußsohle, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 9 800 R, 3,3 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms an Herzversagen verstorben, bei der Sektion Auffinden eines Leberzellkarzinoms, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
2. F. R., geb. 10.06.09, 67jähriger Mann, superfiziell spreitendes malignes Melanom am rechten Schulterblatt, Clark's Level 3, klinisches Stadium 2, operative Versorgung, Chemotherapie mit DTIC (Dakarbazin), 3 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben. Bei der Sektion Auffinden eines Kolonkarzinoms.
3. J. A., geb. 14.09.46, 31jähriger Mann, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am linken Halsdreieck, Clark's Level 2, klinisches Stadium 2, operative Versorgung, Chemotherapie mit DTIC, 3,8 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms hypernephroides Karzinom der linken Niere, 3 Jahre nach der Erstdiagnose noch am Leben, vom malignen Melanom erscheinungsfrei.

4. F. S., geb. 15.07.23, 45jähriger Mann, Lentigo maligna-Melanom am rechten Unterschenkel, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 8 Jahre nach der Erstdiagnose spinozelluläres Karzinom der Haut, zu diesem Zeitpunkt vom malignen Melanom erscheinungsfrei, 11 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms noch am Leben, vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
5. K. M., geb. 02.04.04, 62jähriger Mann, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der Außenkante der linken Fußsohle, Clark's Level 2, klinisches Stadium 2, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 8 500 R, operative Versorgung, 10 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms spinozelluläres Karzinom der Haut, 13 Jahre nach der Erstdiagnose noch am Leben, vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
6. L. Z., geb. 12.05.34, 34jähriger Mann, primär knotiges malignes Melanom unterhalb der rechten Wade, Clark's Level 3, klinisches Stadium 2, operative Versorgung, 6 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms Rektumkarzinom, 10 Jahre nach der Erstdiagnose noch am Leben, vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
7. J. R., geb. 24.01.95, 69jähriger Mann, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der linken Wange, Clark's Level 4, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 4,7 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms weiteres, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom, multiple Metastasen, 5,8 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.

8. L. B., geb. 05.02.05, 66jähriger Mann, zwei primär knotige maligne Melanome an der Rückenhaul und am rechten Schulterblatt, beide Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, operative Versorgung beider Melanome, 2,1 Jahre nach der Diagnosestellung der malignen Melanome Auftreten von multiplen Hautmetastasen, 2,4 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
9. J. A., geb. 17.09.11, 57jährige Frau, zwei primär knotige maligne Melanome an der Rückenhaul und an der rechten Wade, Clark's Level 2 bzw. 4, klinisches Stadium 2, operative Versorgung beider, 1,5 Jahre nach der Diagnosestellung der beiden malignen Melanome drittes, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der rechten Wade, 1,6 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
10. F. H., geb. 06.06.08, 63jährige Frau, primär knotiges malignes Melanom an der rechten Schläfe, Clark's Level 5, klinisches Stadium 1, operative Versorgung und Chemotherapie mit DTIC, nach 3 Jahren zweites, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom, multiple Metastasen, 6,6 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
11. F. G., geb. 19.06.14, 57jährige Frau, Lentigo maligna-Melanom an der linken Wange, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 2 Jahre nach der Diagnosestellung weiteres, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom, klinisches Stadium 2, operative Versorgung, seit 9 Jahren erscheinungsfrei.

12. H. M., geb. 06.03.28, 37jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am rechten Unterschenkel, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 8 000 R, operative Versorgung, 7 Jahre nach der Erstdiagnose zweites, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom, operative Versorgung, seit 10 Jahren er-scheinungsfrei.
13. O. G., geb. 10.05.94, 74jährige Frau, Lentigo maligna-Melanom an der linken Wange, Clark's Level 4, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 4 Jahre nach der Erstdiagnose Karzinom des Collum uteri, 5 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms an ungeklärter Todesursache verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
14. M. N., geb. 18.04.10, 60jährige Frau, superfiziell spreitendes malignes Melanom an der Streckseite des linken Oberarms, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 0,8 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms Rektumkarzinom, 0,9 Jahre nach der Erstdiagnose am Rektumkarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
15. A. H., geb. 19.01.86, 79jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der linken Wange, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit insgesamt 10 200 R, nach 4,5 Jahren Kolonkarzinom, nach 4,7 Jahren am Kolonkarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.

16. J. G., geb. 24.09.12, 60jährige Frau, superfiziell spreitendes malignes Melanom am linken Unterbauch, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, nach 2 Jahren Auftreten von Metastasen, nach 4,7 Jahren Kolonkarzinom, seitdem Behandlung mit DTIC, 8 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms noch am Leben.
17. H. H., geb. 19.06.96, 71jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der linken Wange, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit insgesamt 15 000 R, nach 5 Jahren Magenkarzinom, 5,2 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms am Magenkarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
18. K. M., geb. 06.02.04, 66jährige Frau, superfiziell spreitendes malignes Melanom mit knotiger Umwandlung am rechten Unterschenkel, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, nach 1,5 Jahren multiple Melanommetastasen, nach 2,6 Jahren Pankreaskopfkarcinom, nach 2,8 Jahren am Pankreaskopfkarcinom verstorben.
19. J. R., geb. 12.08.05, 61jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der linken Wange, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit insgesamt 9 000 R, 7,8 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms an unbekannter Todesursache verstorben, bei der Sektion Auffinden einer Peritonealkarzinose.

20. K. Z., geb. 27.01.37, 27jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom unterhalb der rechten Klavikula, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, Bestrahlung mit insgesamt 11 500 R, 0,25 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms bösartiger Lymphknotentumor, multiple vom malignen Melanom ausgehende Metastasen, 1,5 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
21. L. R., geb. 17.08.13, 53jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am rechten Knie, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 4 000 R, operative Versorgung, 0,6 Jahre nach der Diagnosestellung des malignen Melanoms kleinzelliges Bronchialkarzinom, multiple vom malignen Melanom ausgehende Metastasen, 1 Jahr nach der Erstdiagnose am Bronchialkarzinom verstorben.
22. B. T., geb. 11.07.04, 65jährige Frau, nicht näher klassifizierbares malignes Melanom unterhalb des rechten Ohrläppchens, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 0,7 Jahre nach der Diagnose des malignen Melanoms Metastase eines Plattenepithelkarzinoms unbekannten Ursprungs, nach 2,3 Jahren Mammakarzinom rechts, nach 4 Jahren am metastasierenden Mammakarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.

23. M. R., geb. 09.08.25, 44jährige Frau, Mammakarzinom links, operative Versorgung, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 2 100 R, 0,5 Jahre nach der Diagnosestellung nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am rechten Fußrücken, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, nach 0,9 Jahren Mammakarzinom rechts, 1,6 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden Mammakarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.
24. F. K., geb. 14.07.11, 54jährige Frau, Mammakarzinom rechts, operative Versorgung, Bestrahlung mit einer Gesamtdosis vom 2 000 R, 4,5 Jahre nach der Diagnosestellung des Mammakarzinoms nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am linken Unterbauch, Clark's Level 3, klinisches Stadium 1, 5,6 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
25. B. H., geb. 08.03.99, 69jährige Frau, Mammakarzinom links, operative Versorgung, 2,5 Jahre nach der Diagnosestellung des Mammakarzinoms superfiziell spreitendes malignes Melanom an der Rückenhaut, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, operative Versorgung, 5,6 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.
26. I. N., geb. 14.12.26, 42jährige Frau, Mammakarzinom rechts, operative Versorgung, 0,3 Jahre nach der Diagnosestellung des Mammakarzinoms nicht näher klassifizierbares malignes Melanom am linken Unterschenkel, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, nach 0,7 Jahren Mammakarzinom links, 0,9 Jahre nach

der Erstdiagnose am metastasierenden Mammakarzinom verstorben, zum Zeitpunkt des Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei.

27. F. M., geb. 25.04.07, 62jährige Frau, Mammakarzinom rechts, operative Versorgung, 2,7 Jahre nach der Diagnosestellung des Mammakarzinoms nicht näher klassifizierbares malignes Melanom an der rechten Wange, Clark's Level 2, klinisches Stadium 1, 10,3 Jahre nach der Erstdiagnose am metastasierenden malignen Melanom verstorben.

Tab. 1: Zusammenfassung der Ergebnisse

Pa- tient	Ge- schlecht	Alter	Ersttumor	Histologie des malignen Melanoms	Clark's klini- sches Level	Therapie	Zweit- tumor	nach Todes- (in ursache Jah- ren)	Über- lebens- zeit (in Jahren)	noch am Leben (in Jahren)
1	Mann	73	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	-	1	Bestrahlung	Leber- karzinom	3,3 Herzver- sagen	-
2	Mann	67	malignes Melanom	superfiziell spreitendes	3	2	Exzision + DTIC	Kolon- karzinom	3 malignes Melanom	-
3	Mann	31	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	2	2	DTIC + Exzision	Nieren- karzinom	1,8 -	3
4	Mann	45	malignes Melanom	Lentigo maligna- Melanom	3	1	Exzision	Spina- liom	8 -	10
5	Mann	62	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	2	2	Bestrahlung	Spina- liom	6 -	11
6	Mann	34	malignes Melanom	primär knotiges	3	2	Exzision	Rektum- karzinom	10 -	13
7	Mann	69	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	4	1	Bestrahlung + Exzision	malignes Melanom	4,7 malignes Melanom	-
8	Mann	66	malignes Melanom	primär knotiges	3	1	Exzision	malignes Melanom	0 malignes Melanom	-
9	Frau	57	malignes Melanom	primär knotiges	4	2	Exzision	2 maligne Melanome	0 malignes Melanom	-

Pa- tient	Ge- schlecht	Alter	Ersttumor	Histologie des malignen Melanoms	Clark's klini- sches Level	Therapie	Zweit- tumor	nach Todes- (in ursache Jah- ren)	Über- lebens- zeit (in Jahren)	noch am Leben (in Jahren)
10	Frau	63	malignes Melanom	primär knotiges	5	Exzision + DTIC	malignes Melanom	3	malignes Melanom	6,6
11	Frau	57	malignes Melanom	Lentigo maligna- Melanom	2	Exzision	malignes Melanom	2	-	9
12	Frau	37	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	3	Bestrahlung + Exzision	malignes Melanom	7	-	10
13	Frau	74	malignes Melanom	Lentigo maligna- Melanom	4	Exzision	Uterus- karzinom	5	unbe- kannt	5
14	Frau	60	malignes Melanom	superfiziell spreitendes	2	Exzision	Rektum- karzinom	0,8	Rektum- karzinom	0,9
15	Frau	79	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	-	Bestrahlung	Kolon- karzinom	4,5	Kolon- karzinom	4,7
16	Frau	60	malignes Melanom	superfiziell spreitendes	3	Exzision + DTIC	Kolon- karzinom	4,7	-	8
17	Frau	71	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	-	Bestrahlung	Magen- karzinom	5	Magen- karzinom	5
18	Frau	66	malignes Melanom	superfiziell spreitendes	3	Exzision	Pankreas- kopf- karzinom	2,6	Pankreas- karzinom	2,8
19	Frau	61	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	-	Bestrahlung	Perito- neal- karzinose	7,8	unbe- kannt	7,8

Pa- tient	Ge- schlecht	Alter	Ersttumor	Histologie des malignen Melanoms	Clark's klini- sches Level	Stadium	Therapie	Zweit- tumor	nach Todes- (in ursache Jah- ren)	Über- lebens- zeit (in Jahren)	noch am Leben (in Jahren)
20	Frau	27	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	3	1	Bestrahlung + Exzision	maligner Lymphkno- tumor	0,3 malignes Melanom	1,5	-
21	Frau	53	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	2	1	Bestrahlung + Exzision	Bron- chial- karzinom	0,6 Bron- chial- karzinom	1	-
22	Frau	65	malignes Melanom	nicht näher klassifi- zierbares	2	1	Exzision + Mamma- ablato	Platten- epithel- karzinom, Mamma- karzinom	0,7/ Mamma- karzinom	4	-
23	Frau	43	Mamma- karzinom	nicht näher klassifi- zierbares	2	1	Mamma- ablato + Bestrahlung	malignes Melanom, Mamma- karzinom	0,5/ Mamma- karzinom	1,6	-
24	Frau	54	Mamma- karzinom	nicht näher klassifi- zierbares	3	1	Mamma- ablato + Bestrahlung	malignes Melanom	4,5 malignes Melanom	4,9	-
25	Frau	69	Mamma- karzinom	superfiziell spreitendes	2	1	Mamma- ablato + Bestrahlung	malignes Melanom	3,5 malignes Melanom	5,6	-
26	Frau	42	Mamma- karzinom	nicht näher klassifi- zierbares	2	1	Mamma- ablato + Bestrahlung	malignes Melanom, Mamma- karzinom	0,3 Mamma- karzinom	0,9	-
27	Frau	62	Mamma- karzinom	nicht näher klassifi- zierbares	2	1	Mamma- ablato + Bestrahlung	malignes Melanom	2,7 malignes Melanom	10,3	-

3.2 Therapeutische Daten

12 Patienten wurden nur operativ versorgt. 4 Patienten erhielten nur eine Strahlentherapie. 7 Patienten wurden operativ versorgt und bestrahlt. 4 Patienten wurden im Anschluß an die Tumorexzision mit Zytostatika behandelt.

Von allen 409 Patienten wurden 64,5 % nur operativ versorgt, 9,5 % erhielten ausschließlich eine Strahlentherapie, 23,6 % wurden postoperativ bestrahlt, 2,4 % wurden nur mit Zytostatika behandelt.

Patienten, die bestrahlt wurden, erhielten alle eine Gesamtdosis im Bereich von 4 000 - 15 000 R in mehreren Fraktionen. Als Chemotherapeutikum wurde DTIC (5-(3,3-Dimethyl-1-Triazeno)-Imidazol-4-Carboxamid) eingesetzt. (Tab. 2)

Tab. 2 Therapie der Patienten mit Zweittumoren im Vergleich zur Therapie der Patienten ohne Zweittumoren (Gesamtkollektiv)

	Patienten ohne Zweittumoren	Patienten mit Zweittumoren
Exzision	64,5 %	44,4 %
Exzision + Strahlen- therapie	23,3 %	25,9 %
Exzision + Zytostatika	2,4 %	15 %
Strahlen- therapie	9,5 %	14,8 %

3.3 Gesamthäufigkeit der Zweittumoren

Von den 409 Melanompatienten diagnostizierten wir bei 27 (6,6 %) einen Zweittumor. 19 Patienten sind Frauen (70 %), 8 Patienten sind Männer (30 %). Im Gesamtkollektiv der ausgewerteten Patienten sind 260 Frauen (63,6 %) und 149 Männer (36,4 %), woraus sich für Frauen eine Zweittumorrate von 7,3 %, für Männer von 5,3 % ergibt. Das Alter der Melanomträger mit Zweittumoren bewegt sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zwischen 27 und 79 Jahren. Das Durchschnittsalter der Zweittumorpatienten liegt bei 57 Jahren. (Tab. 3, Tab. 4)

Tab. 3: Geschlechtsverteilung der Melanomträger mit Zweittumoren

	Gesamtkollektiv	Zweittumorpatienten
Frauen	260 (63,6 %)	19 (7,3 %)
Männer	149 (36,4 %)	8 (5,3 %)
Insgesamt	409 (100 %)	27 (6,6 %)

Tab. 4: Anteil der Frauen und Männer unter den Zweittumorpatienten

Frauen	70 %	(19/27)
Männer	30 %	(8/27)
Insgesamt	100 %	(27)

3.4 Art, Häufigkeit und zeitliche Abfolge der einzelnen Zweittumoren

Unter den Zweittumoren, bei denen wir Basaliome nicht berücksichtigt haben, da diese nicht nur die häufigsten Tumoren der Haut sondern überhaupt sind, und ihre Entstehung neben genetischen Faktoren vor allem von der Exposition gegenüber ultravioletten Einstrahlungen korreliert, sind drei Arten am häufigsten vertreten: Maligne Melanome, Mammakarzinome und Karzinome im Bereich des Gastrointestinaltraktes.

Bei 6 Patienten diagnostizierten wir 2 maligne Melanome. Bei 2 dieser Patienten erfolgte die Diagnosestellung zum selben Zeitpunkt. Das Zusammentreffen von malignen Melanomen und Mammakarzinomen ist ebenfalls 6mal der Fall, wobei bei 5 Patientinnen die Diagnose des Mammakarzinoms zuerst gestellt wurde. Desgleichen wurden bei 6 Patienten bösartige Tumoren im Bereich des Gastrointestinaltraktes gefunden (Magen, Kolon, Rektum). Plattenepithelkarzinome der Haut wurden bei 2 Patienten diagnostiziert. Jeweils einmal traten Pankreaskopfkarzinom, Peritonealkarzinose, maligner Lymphknotentumor, Nierenkarzinom, Leberkarzinom und Uteruskarzinom in Verbindung mit malignen Melanomen auf. (Tab. 5)

Die Diagnosestellung des malignen Melanoms erfolgte bei 74 % der Patienten zuerst, bei 18,5 % nach dem Auftreten einer anderen bösartigen Geschwulst. Bei 7,4 % traten zwei maligne Melanome zum selben Zeitpunkt auf. Auf das Gesamtkollektiv aller 409 Patienten bezogen wurden bei 2 % zwei bösartige Tumoren der Haut gefunden. (Tab. 6)

Tab. 5: Häufigkeit der Zweittumorarten bei malignen Melanomen

Art des Zweittumors	Anzahl der Fälle	
Malignes Melanom	6	(22,2 %)
Mammakarzinom	6	(22,2 %)
Karzinome im Gastro-intestinaltrakt	6	(22,2 %)
andere Karzinome	9	(33,3 %)

Tab. 6: Zeitliche Abfolge der bösartigen Tumoren

	Anzahl der Fälle	
Ersttumor malignes Melanom	20	(74 %)
beide Tumoren zum selben Zeitpunkt	2	(7,4 %)
Zweittumor malignes Melanom	5	(18,5 %)

3.5 Patienten mit drei bösartigen Tumoren

Bei 4 Patienten lagen allerdings 3 bösartige Tumoren vor. Dies ist auf die Gesamtzahl aller 409 Patienten bezogen ein Prozentsatz von 1, auf die 27 Patienten mit Zweitumoren bezogen von 14,8.

Unter Berücksichtigung der erwähnten 4 Dritttumoren erhöht sich die auf das Gesamtkollektiv bezogene Zweittumorrare von 6,6 % auf 7,6 %.

In allen Fällen waren Frauen betroffen. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei der Erstdiagnose bei 52 Jahren.

2 Patientinnen erkrankten an einem Mammakarzinom, an einem malignen Melanom und wiederum an einem Mammakarzinom. Eine Patientin entwickelte zuerst ein malignes Melanom, dann ein Plattenepithelkarzinom, dessen Lokalisation nicht angegeben werden kann, da nur eine Metastase unbekannten Ursprungs gefunden wurde. Der Dritttumor war ein Mammakarzinom. Eine Patientin wies 3 maligne Melanome auf. (Tab. 7).

Tab. 7: Zeitliche Abfolge der bösartigen Tumoren
bei Patienten mit 3 Malignomen

Patient	Ersttumor	Zweittumor	Dritttumor
1	Mammakarzinom	malignes Melanom	Mammakarzinom
2	Mammakarzinom	malignes Melanom	Mammakarzinom
3	malignes Melanom	Plattenepithel- karzinom	Mammakarzinom
4	malignes Melanom	malignes Melanom	malignes Melanom

3.6 Zeitintervalle zwischen Erst- und Zweittumoren

Die Zeitintervalle zwischen dem Auftreten von Erst- und Zweittumoren liegen zwischen 3 Monaten (maligner Lymphknotentumor) und 10 Jahren (Spinaliom), gemessen an der Diagnose des malignen Melanoms. Die meisten Zweittumoren traten 0 - 24 Monate nach der Diagnosestellung des Ersttumors auf. Das durchschnittliche Zeitintervall beträgt 3,5 Jahre. 4 Patienten erkrankten innerhalb eines Jahres an 2 bösartigen Tumoren. Ein Patient wies innerhalb von 2, 8 Patienten wiesen innerhalb von 2 bis 4 Jahren, 5 Patienten innerhalb von 4 bis 6 und 5 Patienten nach über 6 Jahren Zweittumoren auf. (Tab. 8)

Zweite maligne Melanome traten durchschnittlich nach 4, Karzinome des Gastrointestinaltraktes nach 3,8 und Mammakarzinome nach 2,8 Jahren auf.

Tab. 8: Zeitintervalle zwischen dem Auftreten von
Erst- und Zweittumoren

Anzahl der Patienten		
0 - 2 Jahre	9	(33,3 %)
2 - 4 Jahre	8	(29,6 %)
4 - 6 Jahre	5	(18,5 %)
über 6 Jahre	5	(18,5 %)

Bei Patienten mit 3 bösartigen Tumoren waren die Zeitintervalle wesentlich geringer. Zwischen der Diagnosestellung der Erst- und Zweittumoren lagen 6 bzw. 8 bzw. 3

bzw. 0 Monate. Die Zeitspannen zwischen den Zweit- und Dritttumoren waren 11 bzw. 27 bzw. 8 bzw. 19 Monate. Alle Zweittumoren traten innerhalb eines Jahres und alle Dritttumoren, mit einer Ausnahme, innerhalb von 2 Jahren auf. (Tab. 9)

Alle Patienten mit 3 Malignomen sind bereits verstorben. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit 3 bösartigen Geschwülsten lag bei 1,8 Jahren, also wesentlich geringer als bei Patienten mit nur 2 Tumoren.

Tab. 9: Zeitintervalle zwischen dem Auftreten von
Erst- und Zweit- bzw. Zweit- und Dritttumoren

Patient	Zeitintervall zwischen Erst- und Zweittumoren (in Monaten)	Zeitintervall zwischen Zweit- und Dritttumoren (in Monaten)
1	6	11
2	8	27
3	3	8
4	0	19

3.7 Überlebensraten

Von den 27 Melanompatienten mit Zweittumoren waren zum Zeitpunkt dieser Erhebung 74 % verstorben. Davon waren 4 Männer (50 %) und 16 Frauen (84 %). (Tab. 10) Die mittlere Überlebenszeit der Männer lag bei 3,6, der Frauen bei 4 Jahren. Insgesamt betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 3,9 Jahre. Patienten mit 2 malignen Melanomen überlebten im Mittel 4,1 Jahre. 4 Patienten sind verstorben. Die kausale Todesursache war bei allen 4 Patienten das metastasierende maligne Melanom. Eine Patientin überlebte seit der Erstdiagnose 10, eine weitere Patientin 8 Jahre.

Alle Mammakarzinomträgerinnen sind verstorben. Die durchschnittliche Überlebenszeit war 4,6 Jahre. 3 Patientinnen verstarben ursächlich am metastasierenden Mammakarzinom, ebensoviele am metastasierenden malignen Melanom. Die Erstgenannten waren zum Zeitpunkt ihres Todes vom malignen Melanom erscheinungsfrei. Melanomträger mit Zweittumoren im Gastrointestinaltrakt überlebten durchschnittlich 3,7 Jahre. 2 dieser Patienten waren 8 bzw. 13 Jahre nach dem Auftreten des malignen Melanoms noch am Leben, 3 Patienten verstarben, vom malignen Melanom erscheinungsfrei, ursächlich am Rektum- bzw. Kolon- bzw. Magenkarzinom, 1 Patient verstarb am metastasierenden malignen Melanom.

Die kausale Todesursache war also bei 9 Patienten (45 %) das maligne Melanom, bei 8 Patienten der Zweittumor (40 %), bei 3 Patienten eine andere Erkrankung. 7 Patienten hatten zum Zeitpunkt des Todes weder ein malignes Melanom noch Melanommetastasen. (Tab. 11)

Tab. 10: Anzahl der verstorbenen Zweittumorph Patienten

	Anzahl der Patienten	verstorben	Prozentsatz
Frauen	19	16	84,2
Männer	8	4	50
Insgesamt	27	20	74

Tab. 11: Kausale Todesursachen der Zweittumorph Patienten

Todesursache	Anzahl der Patienten
Malignes Melanom	9 (45 %)
Zweittumor	8 (40 %)
andere Ursache	3 (15 %)

Tab. 12: Überlebenszeiten nach der Diagnose der Ersttumoren und Todesursachen der verstorbenen Zweittumorpatienten (Übersicht)

Patient	Überlebenszeit (in Jahren)	Todesursache
1	3	malignes Melanom
2	5,8	malignes Melanom
3	2,4	malignes Melanom
4	1,6	malignes Melanom
5	1,5	malignes Melanom
6	4,9	malignes Melanom
7	5,6	malignes Melanom
8	6,6	malignes Melanom
9	10,3	malignes Melanom
10	0,9	Rektumkarzinom
11	4,7	Kolonkarzinom
12	6	Magenkarzinom
13	2,8	Pankreaskopfkarzinom
14	1	Bronchialkarzinom
15	4	Mammakarzinom
16	1,6	Mammakarzinom
17	0,9	Mammakarzinom
18	3,3	andere Ursache
19	5	andere Ursache
20	7,8	andere Ursache

Nach dem Auftreten des Zweittumors überlebten die Patienten im Durchschnitt 1,2 Jahre, wobei die Überlebenszeiten der Patienten mit 2 malignen Melanomen mit 3,6 Jahren auffällig hoch waren. (Tab. 13)

Tab. 13: Überlebenszeiten nach der Diagnosestellung
der Zweit- bzw. Dritttumoren

Patient	Zweit- bzw. Dritttumor	Überlebenszeit (in Jahren)
1	Leberkarzinom	0
2	Kolonkarzinom	0,1
3	malignes Melanom	1,1
4	malignes Melanom	2,4
5	malignes Melanom	1,6
6	malignes Melanom	3,6
7	Uteruskarzinom	1
8	Rektumkarzinom	0,1
9	Kolonkarzinom	0,2
10	Magenkarzinom	0
11	Pankreaskopfkarzinom	0,2
12	Peritonealkarzinose	0
13	Maligner Lymphknotentumor	1,2
14	Bronchialkarzinom	0,4
15	Plattenepithelkarzinom unbekannten Ursprungs, Mammakarzinom	1,7
16	malignes Melanom	7,6
17	malignes Melanom, Mammakarzinom	0,7
18	malignes Melanom	0,4
19	malignes Melanom	2,1
20	malignes Melanom	0,2

9 Patienten verstarben innerhalb der ersten 3, 15 Patienten innerhalb der ersten 5 und 19 Patienten innerhalb der ersten 8 Jahre.

Die 5-Jahresüberlebensrate der Zweittumorträger beträgt 42,2 %, die 8-Jahresüberlebensrate 27 %. (Tab. 14)

Tab. 14: 3- bzw. 5- bzw. 8-Jahresüberlebensrate
der Zweittumorträger

	Gesamtzahl der Zweit- tumorträger	Anzahl der verstorbenen Zweittumor- träger	Überlebens- rate in %
3-Jahres- überlebens- rate	27	9	66,6
5-Jahres- überlebens- rate	26	15	42,2
8-Jahres- überlebens- rate	26	19	27

3.7.1 Vergleich der Absterbekurven von Melanom-
patienten mit und ohne Zweittumoren

Wir wählten 45 Melanomträger aus, die nach Alter und Geschlecht unseren 27 Zweittumorträgern entsprachen. Zwischen diesen beiden Gruppen führten wir einen Logrank-Test durch (Ergebnis: $\chi^2 = 10,12$) und erstellten für beide eine Absterbekurve.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten ohne Zweittumoren ist 2,7, der Patienten mit Zweittumoren 4,9 Jahre. (Bild 1)

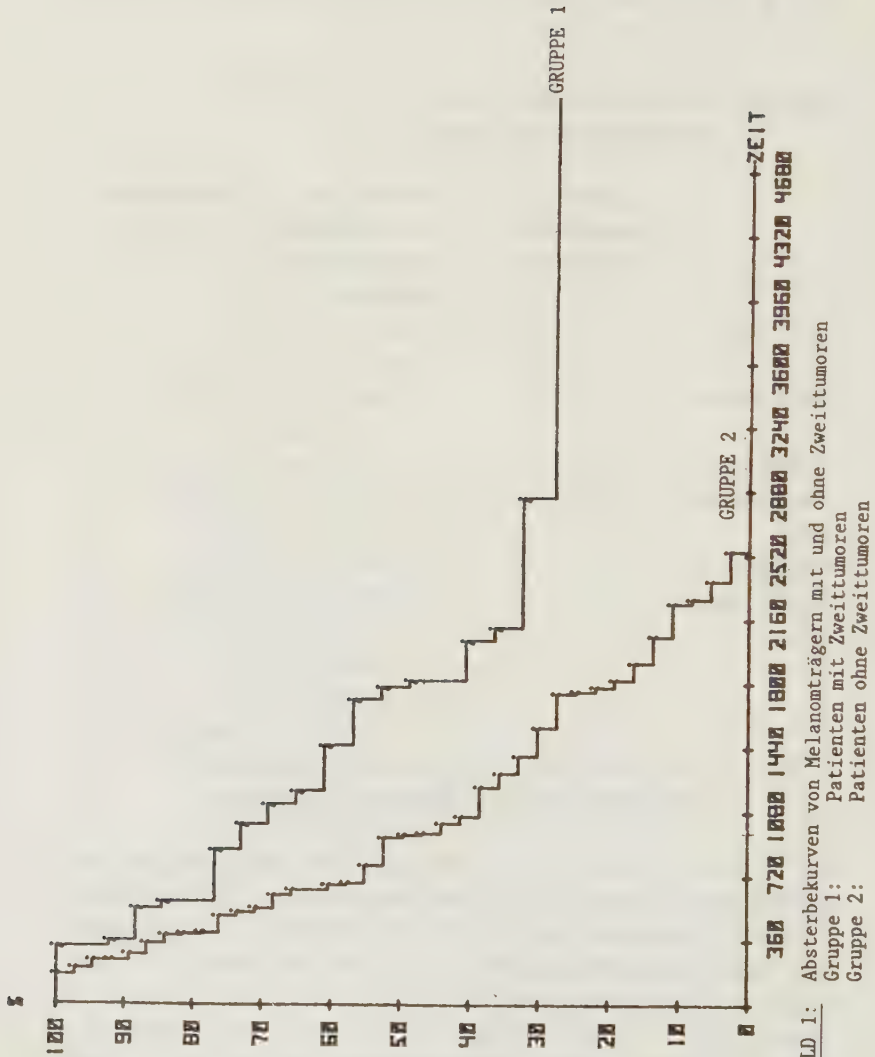


BILD 1:

3.8 Differenzierung der malignen Melanome
nach Stadieneinteilung und histologischer
Klassifikation

Die histologische Eindringtiefe der malignen Melanome korreliert mit der klinischen Entwicklung und damit mit der Überlebenszeit.

Bei 10 Patienten lag Clark's Level 2, bei 9 Patienten 3, bei 3 Patienten 4 und bei einem Patienten 5 vor. Die 5-Jahresüberlebensrate von Melanompatienten mit Clark's Level 2 war 50 %, mit Clark's Level 3 44 %. Alle Patienten mit Clark's Level 4 verstarben unterhalb der 5-Jahresgrenze. Die Patientin mit Clark's Level 5 verstarb nach knapp 7 Jahren. Faßt man die Patienten mit Clark's Level 2 und 3 zusammen, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 47 %. (4 Patienten konnten nicht mit einbezogen werden, da das Melanom nicht exzidiert wurde und so keine histologische Klassifikation vorlag.)

Bei der Diagnosestellung des Erstumors lag bei 22 Patienten das klinische Stadium 1 (keine Metastasen), bei 5 Patienten Stadium 2 (regionale Lymphknotenmetastasen) vor. Fernmetastasen wurden bei keinem der Patienten gefunden. (Tab. 15) Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Zweittumoren lagen bei 13 Patienten (48 %) Melanommetastasen vor, wovon aber bei 4 Patienten bereits bei der Diagnose des Erstumors Metastasen gefunden wurden. Bei einem Patienten konnten regionale Lymphknotenmetastasen operativ entfernt werden. (Tab. 16)

5 Patienten wiesen ein superfiziell spreitendes, 4 ein primär knotiges und 3 ein Lentigo maligna-Melanom auf. Bei 13 Patienten war das maligne Melanom nicht näher klassifizierbar.

Tab. 15: Klinische Stadien der Zweittumorträger

Anzahl der Patienten		
Stadium 1	22	(81,5 %)
Stadium 2	5	(18,5 %)
Stadium 3	0	

Tab. 16: Metastasierung zum Zeitpunkt der Diagnose-
stellung der Erst- bzw. Zweittumoren

Anteil der Patienten mit nach- gewiesenen Melanometastasen		
Bei der Diagnose der Ersttumoren	5	(18,5 %)
Bei der Diagnose der Zweittumoren	13	(48 %)

Trotz der zahlreichen Literaturmitteilungen zu der in Rede stehenden Problematik ist es schwer, sich ein Bild über die tatsächlichen Verhältnisse zu machen, weil neben den zu erwartenden genetischen und örtlichen Unterschieden auch voneinander differierende statistische Auswertungen und die Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung anderer Hauttumoren entscheidend das jeweilige Ergebnis prägen. Darüber hinaus wurden die klinische Stadieneinteilung und der Melanomtyp in früheren Untersuchungen überwiegend nicht beachtet.

Bei den von uns untersuchten Melanompatienten liegt die Zweittumorraterate bei 6,6 %.

Fraser (32) gibt 1971 eine Zweittumorraterate von 20 % an. Dieser erheblich höhere Prozentsatz wird dadurch erklärt, daß Fraser auch Basaliome in seiner Untersuchung berücksichtigte. Aus den bereits genannten Gründen halten wir es nicht für berechtigt, diese Neoplasien in dem hier interessierenden Zusammenhang mit anzuführen.

Fletcher (31), der 1973 eine Zweittumorraterate von 11 % bei malignen Melanomen angibt, ging bei der Auswahl der Patienten genauso vor wie wir.

Die von Bellet (11) angegebene Zweittumorraterate von 8,2 % bei malignen Melanomen stimmt annähernd mit unserem Ergebnis überein, wobei aber zu beachten ist, daß Bellet multiple Malignome der Haut nicht berücksichtigte, wodurch sich die Differenz zu unserem Ergebnis vergrößert.

Allerdings erhöht sich unter Berücksichtigung der Dritttumoren die von uns errechnete Zweittumorraterate von 6,6 auf

7,6 %. Auch die Tatsache, daß das Durchschnittsalter der von Bellet (11) und Fraser (32) untersuchten Melanomträger mit 49 bzw. 47 Jahren um circa 10 Jahre niedriger liegt, könnte als Ursache für die von den beiden Autoren genannten höheren Zweittumorraten in Betracht gezogen werden.

Bemerkenswert niedrig ist die von Boland (16) 1975 gefundene Zweittumorrates von 1,5 % bei Melanompatienten. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß auch Boland sowohl multiple Hauttumoren als auch Patienten, bei denen das maligne Melanom als Zweittumor auftrat, nicht in seine Auswertung mit einbezog. Insofern befassen sich diese Zahlen mit einem anderen Krankengut und sind mit unseren nicht vergleichbar.

Wie aus vielen Literaturmitteilungen hervorgeht, erkranken Frauen in zahlreichen Gebieten häufiger an malignen Melanomen als Männer. Wir kommen zu dem Ergebnis, daß nicht nur die Inzidenz maligner Melanome, sondern auch die Häufigkeit von Zweittumoren mit 7,3 % für Frauen, gegenüber 5,3 % für Männer höher liegt.

Bellet (11) beschreibt 1975 insgesamt 31 Zweittumorpasienten, von denen 17 Männer und 14 Frauen sind. Betrachtet man jedoch die Geschlechtsverteilung aller Melanomträger, die Bellet nach Zweittumoren untersuchte, so ist auch hier die Zweittumorrates bei Frauen mit 11 % höher als bei Männern mit 9,5 %.

Boland (16) berichtet 1975 über 21 Melanompasienten mit Zweittumoren, 9 Männer und 17 Frauen. Auch in dieser Gruppe liegt der Anteil der Frauen mit 57 % höher als der der Männer mit 33 %, wenngleich diese Zahlen nicht zu einem Vergleich herangezogen werden können, da Boland keine Angaben über den Anteil der Frauen im Gesamtkollektiv gibt.

Auch mit den von vielen Autoren angegebenen Zweittumor-raten nach anderen bösartigen Erkrankungen stimmt die von uns festgestellte Zweittumorrare von 6,6 % überein.

Bailar (2) berichtet 1963 über 418 Patienten, die an einem Karzinom des Respirationstraktes leiden, von denen bei 7,2 % ein weiterer bösartiger Tumor diagnostiziert werden konnte.

Campbell (23) stellte 1969 unter Einbeziehung aller Arten von bösartigen Neubildungen eine Zweittumorhäufigkeit von 6,4 % fest. Im Gegensatz zu unserer Studie überwiegen bei seinen Patienten allerdings Männer.

Auch aus den Untersuchungen von Moertel (44), der 1961 eine Zweittumorrare von 5,1 % angibt, geht hervor, daß der Anteil der Männer unter Berücksichtigung aller Arten von bösartigen Tumoren mit 5,3 % etwas höher liegt als der der Frauen mit 4,8 %. Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß Melanomträgerinnen unter einem höheren Risiko stehen an Zweittumoren zu erkranken als andere Karzinomträgerinnen.

Die Aussage von Fletcher (31), nämlich daß Patienten mit malignen Melanomen unter einem höheren Risiko stehen, einen Zweittumor zu entwickeln als Patienten mit anderen Malignomen hat sich durch unsere Untersuchungen nicht bestätigen lassen.

Anhand aller dieser Untersuchungen wird deutlich, daß die Inzidenz von bösartigen Tumoren bei Patienten, die bereits an einem anderen Malignom leiden, höher liegt als aufgrund epidemiologischer Untersuchungen erwartet.

Eine bösartige Neubildung erzeugt somit keineswegs eine Immunität gegen die Entstehung eines weiteren bösartigen Tumors. Aufgrund der in zahlreichen Untersuchungen festgestellten Zweittumorraten wird die 1941 von Peller (46) aufgestellte Behauptung: "Ein ausgeheilte Tumor hinterläßt für die Person einen Schutz gegen die Entwicklung eines weiteren Malignoms", nicht nur widerlegt, sondern das Gegenteil bewiesen: Manche Personen haben aufgrund genetischer Disposition ein höheres Risiko, an einer bösartigen Geschwulst zu erkranken als andere.

Multiple maligne Melanome, Mammarkarzinome und Karzinome im Gastrointestinaltrakt sind unter den Zweittumoren mit jeweils 6 Fällen am häufigsten vertreten, während andere Karzinome, mit Ausnahme des Plattenepithelkarzinoms der Haut, nur jeweils einmal vorkommen. Sowohl aus unseren diesbezüglichen Ergebnissen als auch aus den von anderen Autoren mitgeteilten, zeigt sich keine besondere Bevorzugung einer bestimmten Zweittumorart bei malignen Melanomen.

Bei den 31 von Fraser (32) untersuchten Patienten sind unter den Zweittumoren 7 Spinaliome, 7 Basaliome, 2 Mammarkarzinome, 5 Karzinome im Bereich des Gastrointestinaltraktes und 2 Sarkome vertreten.

Bellet (11) beschreibt 9 Mammarkarzinome, 2 Kolonkarzinome, 2 multiple Myelome, 2 Bronchialkarzinome und jeweils ein Karzinom der Schilddrüse, des Kehlkopfes, der Prostata, der Harnblase, der Bauchspeicheldrüse und des Hodens, ferner ein Sarkom und eine chronisch lymphatische Leukämie.

Boland (16) fand unter den Zweittumoren 6 Mammarkarzinome, 3 Kolon- bzw. Rektumkarzinome, 3 Ovarialkarzinome,

ein Prostatakarzinom, ein Pankreaskarzinom, ein Liposarkom und 5 bösartige Tumoren des lymphatischen oder hämopoetischen Systems.

Fletcher (31) gibt als Zweitumoren 13 multiple Hautkarzinome, 2 Leukämien, 4 Sarkome verschiedenen Typs, 4 Zervixkarzinome, 2 Ovarialkarzinome und jeweils ein Karzinom des Kolons, der Vagina und der Vulva an.

Aus diesen Literaturangaben wird kein System erkennbar, lediglich die Tatsache, daß Tumoren, deren Inzidenz im allgemeinen hoch ist, auch unter den Zweitumoren häufiger vertreten sind.

Im Gegensatz zu den sich aus diesen Untersuchungen abzeichnenden Ergebnissen, nämlich daß unter den Zweitumoren kein Entstehungsort besonders bevorzugt erscheint, fand Slaughter (53), daß bei 54 % von insgesamt 1868 Zweitumorpacienten der Zweitumor entweder am gleichen oder bei paarig angelegten Organen am gegenüberliegenden, entstand.

Ebenfalls nicht selten ist das Auftreten von 2 oder mehreren malignen Melanomen bei einem Patienten. Booher (17) fand bei 1,28 %, Davis (28) bei 3,95 % aller Patienten 2 maligne Melanome.

Campbell (23) behauptet 1969, daß die meisten multiplen Tumoren an der Haut entstehen. Allerdings ist diese Feststellung nicht als allgemein gültig zu betrachten, da er Basaliome, deren Entstehung ja direkt im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Sonnenlicht steht und somit in bestimmten Breitengraden häufiger auftreten, in seine Untersuchungen mit einbezogen hat.

Betrachtet man die Inzidenz von 0,0042 pro Jahr von malignen Melanomen, so zeichnet sich aus diesen Untersuchungen deutlich ab, daß Patienten mit einem malignen Melanom unter einem wesentlich höheren Risiko stehen an einem weiteren zu erkranken als andere Personen, woraus der Schluß gezogen werden kann, daß manche Personen entweder aufgrund einer genetisch festgelegten Disposition oder auch durch bestimmte Umweltbedingungen für die Entwicklung eines malignen Melanoms prädestiniert sind.

Die Heredität bestimmter maligner Melanome steht heute außer Frage. Diese Melanome zeichnen sich durch ein frühes Manifestationsalter, häufiges Auftreten von multiplen malignen Melanomen und Koinzidenz mit anderen Malignomen aus (18). Die Häufigkeit hereditärer Melanome wird mit 1 - 10 % aller malignen Melanome angegeben, liegt durch die Anzahl der nicht bekannt gewordenen Fälle wahrscheinlich jedoch höher (18,40). Braun-Falco und Mitarb. stellten 1979 5 Familien vor, in denen mehr als ein Mitglied ein malignes Melanom aufwies (40). Es handelte sich hierbei in 3 Fällen um Geschwister, in 2 um eine Mutter-Kind Beziehung. Hinsichtlich des Vererbungsmodus finden sich widersprüchliche Angaben. Während manche Autoren einen autosomal dominanten Erbgang annehmen, sprechen die Untersuchungen anderer Autoren für eine multifaktorielle polygenetische Vererbung. Diskutiert wird außerdem eine extranukleäre Komponente, da Kinder erkrankter Mütter doppelt so häufig ein malignes Melanom entwickeln wie Kinder erkrankter Väter (40).

Sowohl für das Auftreten multipler maligner Melanome bei einer Person als auch für die oben erwähnte familiäre Häufung könnte das 1979 von Clark (25) beschriebene

BK-Mole Syndrom, dessen Bezeichnung sich von den Anfangsbuchstaben zweier Patienten, die zusammen 7 primäre maligne Melanome aufwiesen, herleitet, wird von Braun-Falco und Landthaler (18) als Sonderform des hereditären malignen Melanoms angesehen.

Histologisch sind die BK-Moles, die sich von 10 bis über 100 unter Bevorzugung des oberen Stammes über das ganze Integument verteilen, durch pigmentierte Naevuszellnaevi vom Compound-Typ mit zusätzlich atypischen melanozytischen Hyperplasien in und unter der Dermis, Fibroplasie, und Gefäßneubildung gekennzeichnet (18). Differentialdiagnostisch sind sie von multiplen pigmentierten Naevuszellnaevi zu unterscheiden. Die BK-Moles können nach Dokumentationen verschiedener Autoren (25) in ein malignes Melanom transformiert werden, was Clark und Mitarb. (25) fotografisch darstellten. 1979 berichten Braun-Falco und Mitarb. (18) über einen 38jährigen Mann, der neben den oben beschriebenen atypisch pigmentierten Naevuszellnaevi 2 maligne Melanome aufwies und bei dessen Tochter ebenfalls ein BK-Mole Syndrom diagnostiziert werden konnte. Clark und Mitarb. (25) konnten bei 17 Melanomträgern aus 6 Familien bei 15, und bei 22 von 41 nicht erkrankten Verwandten atypische Naevuszellnaevi nachweisen. Für die Entstehung eines BK-Mole Syndroms nimmt man an, daß der Naevusanteil vererbt wird und dieser empfänglicher für die Entstehung maligner Neubildungen ist als der pigmentierte Naevuszellnaevus (25). Verschiedene Autoren beobachteten unter Verwandten ersten Grades außerdem ein häufigeres Vorkommen von anderen Malignomen (25). So verstarb der Vater eines Geschwisterpaares, der von Braun-Falco und Landthaler beschriebenen 5 Familien, an einem Magenkarzinom (40).

Nicht nur aus unserer Studie, sondern auch aus den Untersuchungen von Lokich (43), Boland (16) und Bellet (11) geht hervor, daß maligne Melanome und Mammakarzinome überzufällig häufig gemeinsam auftreten. Lokich (43) berichtet 1975 über 368 Melanompatienten, von denen 5 zusätzlich an einem Mammakarzinom erkrankt waren. Boland (16) fand in einem Kollektiv von 21 Zweittumorpatienten 6 Patientinnen mit einem Mammakarzinom bei einer statistischen Erwartung von 2,51. Bellet (11) fand 6,6 % Mammakarzinome bei einer Erwartungsziffer von 3,4 %. Aufgrund dieser Ergebnisse liegt es nahe, eine gemeinsame Ursache dieser beiden Tumoren in Betracht zu ziehen. Dagegen sprechen aber folgende Untersuchungsergebnisse: Nachdem in Hamstermelanomen, die histologisch und im klinischen Verlauf menschlichen Melanomen ähneln, virusartige Partikel nachgewiesen werden konnten, wurden menschliche Melanome und deren Lymphknotenmetastasen ebenfalls auf das Vorkommen derartiger Partikel untersucht und dabei sowohl elektronenmikroskopisch als auch biochemisch und biophysikalisch virusartige Partikel entdeckt, die RNA-Tumoviren entsprechen. Sie besitzen eine hochmolekulare, einsträngige RNA als Genom, die im 70 S Bereich sedimentiert, ferner eine mit dieser RNA komplex gebundene, reverse Transkriptase. In gesunder menschlicher Haut konnte wenig Aktivität dieser reversen Transkriptase nachgewiesen werden. Positive Reaktionen ergaben sich lediglich in einem Bereich innerhalb von 5 Zentimetern im Umkreis eines malignen Melanoms, ferner in Basaliomen und spinozellulären Hautkarzinomen. Allerdings läßt sich die von Melanompartikeln synthetisierte $(^3)\text{H}$ -DNA zwar mit der aus Melanomen extrahierten, nicht aber mit der aus Basaliomen und Spinaliomen gewonnenen RNA hybridisieren, während aber die von Basaliom- und Spinaliomparketeln synthetisierte $(^3)\text{H}$ -DNA mit ihrer eigenen RNA sehr wohl

zu hybridisieren war, was darauf hin deutet, daß in der Spezifität, der in den verschiedenen Hautmalignomen gefundenen Partikeln, ein Unterschied besteht (4,5).

Virusartige Partikel (B-Typ) wurden auch in menschlichen Mammakarzinomen gefunden, welche jedoch keine Ähnlichkeit mit den aus malignen Melanomen extrahierten (C-Typ) haben (1).

Demzufolge scheint trotz des überzufällig häufigen gemeinsamen Auftretens nicht dasselbe Virus an der Entstehung maligner Melanome und Mammakarzinome beteiligt zu sein.

Dennoch ist bekannt, daß Tumorerkrankungen mit einer Immunschwäche einhergehen. Insofern wäre es durchaus denkbar, daß die durch den Ersttumor bedingte Abwehrschwäche der Entwicklung eines Zweittumors den Boden ebnet. Vorausgesetzt, daß tatsächlich RNA-Tumoviren an der Entstehung bösartiger Neubildungen beteiligt sind, könnte auch eine genetisch festgelegte Information für die Entstehung eines Zweittumors verantwortlich sein. Balda (5) beschreibt 1976, daß bei RNA-Viren, die auf suszeptible Zellen treffen, eine viruseigene, reverse Transkriptase eine Umschreibung der Virus-RNA in DNA katalysiert, wodurch die virale genetische Information in die Wirtszell-DNA eingebaut werden kann. In den meisten Fällen wird die Realisierung dieser genetischen Information durch zelleigene Regulation verhindert. Treffen jedoch zusätzliche Einflüsse, wie zum Beispiel die Infektion mit einem anderen Virus hinzu, so kann die Realisation der viralen genetischen Information erfolgen und so neue Viren bildet werden. Wird nur ein Teil der viralen Gene abgelesen, so erfolgt nur eine Zelltransformation,

jedoch keine Produktion neuer Viren. Insofern kann die genetische Information von onkogenen Viren bereits seit Generationen im Genom der Wirtszelle vorhanden sein.

Für eine übertragbare Genese sowohl maligner Melanome als auch anderer bösartiger Tumoren spricht auch die von Russ und Mitarb. (49) mitgeteilte Beobachtung von 2 Ehepaaren, die beide an einem malignen Melanom erkrankten. Auch von anderen Malignomen ist bekannt, daß die Inzidenz bei Ehepartnern von betroffenen Personen ungleich höher ist als in einer altersentsprechenden Vergleichsgruppe. Dafür kann man neben einer gemeinsamen Exposition, bei malignen Melanomen insbesondere der gegenüber Sonneneinstrahlung, auch ein infektiöses Geschehen als Ursache in Betracht ziehen.

Auch die Behandlung des Ersttumors scheint bei der Entstehung von Zweittumoren eine Rolle zu spielen. Aus unseren Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß Patienten, die nur operativ versorgt wurden, weniger häufig an Zweittumoren erkrankten als mit Strahlen oder mit Zytostatika behandelte Patienten. Besonders auffällig ist, daß 4 von 10 chemotherapeutisch behandelten Melanomträgern einen Zweittumor entwickelten. Demzufolge kann man annehmen, daß die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten zwar in manchen Fällen dem Wachstum des Primärtumors entgegensteht, die Entstehung eines weiteren Malignoms jedoch begünstigt, da Zytostatika bekanntlich nicht nur in den Stoffwechsel maligner, sondern auch in den gesunder Zellen, zum Beispiel des lymphoretikulären Systems, eingreifen und so sowohl das zellgebundene wie auch das humorale Immunsystem stören, was wiederum die Vermutung unterstützt, daß Viren an der Genese maligner Melanome zumindest beteiligt sind. Dem steht entgegen, daß DTIC,

das einzige eingesetzte Zytostatikum, im Vergleich zu anderen nur eine minimale immunsuppressive Wirkung hat und aus diesem Grund es eher unwahrscheinlich ist, daß mit DTIC behandelte Patienten häufiger an Zweittumoren erkrankten.

Die Induktion anderer Tumoren durch Zytostatika beschreiben neben vielen anderen Autoren auch Huhnstein und Rehn (36): bei 95 chemotherapeutisch behandelten Patienten mit Morbus Hodgkin trat bei 3 Patienten eine weitere neoplastische Erkrankung auf; die statistisch berechnete Erwartungsziffer lag bei 0,7. Penn (47) berichtet 1976, daß bei Patienten, die infolge einer Organtransplantation immunsuppressiv behandelt wurden, die Tumorrage anstieg.

Auch aus einer Beobachtung von Hamoudi (34) geht hervor, daß Immunglobuline eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Tumoren spielen. Er stellt ein Mädchen vor, das im Alter von 20 Jahren an einem Astrozytom verstarb, nachdem es vorher bereits an 4 anderen bösartigen Tumoren erkrankt war. Dieses Mädchen hatte einen Serum-IGA-Spiegel von weniger als 20 % des Normalwertes. Bei einem Bruder, der im Alter von 16 Jahren an einem bösartigen Tumor des lymphatischen Systems verstarb, fehlte IGA gänzlich.

Nicht nur das Auftreten eines zweiten, sondern auch das eines dritten bösartigen Tumors scheint bei Melanomträgern häufiger zu sein als bei Patienten mit anderen bösartigen Geschwülsten. Verglichen mit der von Campbell (23), der alle Arten von Malignomen mit einbezog, festgestellten Dritttumorrage von 8,7 % liegt unsere Dritttumorrage unter den Zweittumortägern mit 14,8 % wesentlich höher.

Für die Beteiligung onkogener Viren an der Entstehung maligner Melanome könnte auch die Tatsache angeführt werden, daß die meisten Zweittumoren 0 - 20 Monate nach dem Auftreten des Ersttumors entstanden. Auch Zweittumoren nach anderen bösartigen Erkrankungen entstehen, wie Campbell (23) berichtet, am häufigsten in den ersten beiden Jahren nach der Diagnosestellung des Ersttumors.

Unterstützt wird diese Theorie auch durch unsere Feststellung, daß bei Patienten, die an 3 bösartige Tumoren erkrankt sind, die Zeitintervalle zwischen der Diagnose der einzelnen Tumoren besonders gering sind.

Fraser (32) gibt für Melanomträger ohne Zweittumoren eine Todesrate von 62 %, McLeod (41) von 45 % für Männer und 19 % für Frauen an, woraus deutlich wird, daß Melanompatienten mit Zweittumoren, besonders Frauen, eine wesentlich geringere Chance haben, die bösartige Erkrankung zu überleben als die Erstgenannten.

Auch die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei unseren Zweitumorpatienten mit 42 % wesentlich niedriger als die von verschiedenen Autoren für Melanompatienten ohne Zweitumoren angegebenen Überlebensraten, die zwischen 67 % und 81,6 % liegen (27).

Auch die 1968 von Bodenham (15) gemachte Aussage, nämlich daß Frauen eine um 15 % höhere Chance haben 5 Jahre zu überleben als Männer, trifft auf unsere Zweitumorpatienten mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 62,5 % für Männer und 37 % für Frauen nicht zu, wobei jedoch zu beachten ist, daß unter den 27 Zweittumorträgern nur 8 Männer waren.

Die Überlebenszeit der Melanomträger ist außerdem abhängig vom klinischen Stadium bei der Erstdiagnose, vom Melanotyp, von der Invasionstiefe und der Tumordicke. Liegen bereits Metastasen vor, ist die Überlebenszeit wesentlich geringer (19). Allerdings sind von unseren 5 Patienten, die bei der Erstdiagnose bereits das klinische Stadium 2 aufwiesen, 3 nach 3 bzw. 11 bzw. 13 Jahren noch am Leben. Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor ist der Melanotyp. Primär horizontal wachsende Melanome, wie das superfiziell spreitende, das akrolentiginöse und das Lentigo maligna-Melanom haben eine bessere Prognose als primär vertikal wachsende, wie das primär knotige maligne Melanom. Die einzelnen Typen gehen jedoch ineinander über und sind so häufig nicht in typischer Weise klassifizierbar (19). Die durchschnittliche Überlebenszeit unserer Patienten, die ein superfiziell spreitendes Melanom aufwiesen, lag bei 3,1, bei Patienten mit einem primär knotigen Melanom bei 3,5 Jahren. 2 von 3 Patienten mit einem Lentigo maligna-Melanom sind nach jeweils 10 Jahren noch am Leben. Mit steigender Invasionstiefe sinkt die Überlebenszeit der Patienten. Die Invasionstiefe ist jedoch verglichen mit der Tumordicke, bei der auch der exophytische Teil des Tumors mit berücksichtigt wird, nicht so aussagekräftig (19). Über die Tumordicke liegen jedoch bei unseren Patienten keine Angaben vor. Ferner kann allen oben genannten Zahlen keine besondere Bedeutung beigemessen werden, da die Anzahl der Patienten sehr gering ist, wodurch die eingangs erwähnte Zufälligkeit eine zu große Rolle spielt.

Wir erstellten eine Absterbekurve von 45 Melanomträgern, die nach Alter und Geschlecht genauso zusammengesetzt waren wie unsere 27 Zweittumorpatienten. Die mittlere Überlebenszeit dieser 45 Patienten ergab sich mit 2,7

Jahren als wesentlich niedriger als bei den Zweitumorträgern mit 4,9 Jahren. Die Überlebenszeit wird folglich durch das Auftreten des Zweitumors nicht herabgesetzt, sondern im Gegenteil erhöht, was zu der Annahme führen könnte, daß bei manchen Personen zwar eine genetische Disposition vorliegt an einem bösartigen Tumor zu erkranken, der Malignitätsgrad dieser Tumoren jedoch nicht so groß ist. Geht man davon aus, daß an der Entstehung von malignen Melanomen RNA-Tumoviren beteiligt sein könnten, könnte man annehmen, daß bei den Zweitumorpatienten die Anzahl der produzierten Viren nicht so groß ist. Wie bereits oben beschrieben, besitzen RNA-Tumoviren die Eigenschaft, das Genom der Wirtszellen zu verändern, indem ihre eigene genetische Information in die der Wirtszellen eingebaut wird. Die Infektion mit einem weiteren Virus könnte zur Realisation dieser Information und somit zur Produktion dieser bereits seit längerer Zeit, möglicherweise seit Generationen, im Genom der Wirtszellen vorhandenen Viren führen (4,5).

Andererseits wäre es auch denkbar, daß es sich um ein rein infektiöses Geschehen handelt und bei Tumorträgern, bedingt durch die Erstinfektion, eine stärkere immunologische Abwehr gegenüber Tumorzellen besteht. Dies widerspricht zwar der vorher getroffenen Aussage, nämlich daß Tumorerkrankungen mit einer Immunschwäche einhergehen, wird aber durch Mitteilungen anderer Autoren unterstützt. So fand Spitler (54) bei Personen, die mit Melanomträgern zusammenlebten, eine erhöhte gegen Melanomzellen gerichtete zelluläre Immunreaktion. Ferner beschreiben Mukherji und Mitarb. (45) 1973, daß bei einigen Tumorarten, unter anderem auch bei malignen Melanomen tumorspezifische Antigene gefunden werden konnten, woraus sich der Schluß ziehen ließe, daß bei Tumorträgern eine immunologische

Reaktion gegen ihre Tumorzellen stattfindet, was zur Folge haben könnte, daß Zweittumorträger durch eine gesteigerte, gegen Tumorzellen gerichtete Abwehrreaktion, länger überleben. Eine genauere Aussage darüber kann hier nicht gemacht werden, möglicherweise spielen sowohl genetische als auch immunologische Faktoren eine Rolle.

5 Zusammenfassung

Die Zweittumorrates bei malignen Melanomen liegt bei 6,6 %, unter Berücksichtigung der Dritttumoren bei 7,6 %. Basaliome haben wir nicht mit einbezogen, da sie die häufigsten Hauttumoren überhaupt sind und ihre Entstehung in hohem Maß mit der Exposition gegenüber Sonnenlicht korreliert. Die von uns gefundene Zweittumorrates liegt damit etwa ebenso hoch wie die von anderen Autoren angegebenen Zweittumoreignisse bei anderen bösartigen Erkrankungen, differiert aber teilweise erheblich von den von Fraser (32), Fletcher (31), Bellet (11) und Boland (16) angegebenen Zweittumorrates bei malignen Melanomen, wofür als Gründe die, neben den zu erwartenden genetischen und örtlichen Unterschieden, voneinander differierenden statistischen Auswertungen zu nennen sind. Frauen erkranken mit einer Zweittumorrates von 7,3 % häufiger an einer zweiten bösartigen Neubildung als Männer mit 5,3 %. Bei Patienten, die mit Strahlen oder Zytostatika behandelt wurden, ist die Zweittumorehäufigkeit größer als bei Patienten, die nur operativ versorgt wurden, wodurch die bereits von mehreren Autoren gemachte Aussage, nämlich daß durch radioaktive Einstrahlung oder durch Behandlung mit Zytostatika die Entstehung eines weiteren Malignoms induziert werden könnte, unterstützt wird. (36, 42, 55) Unter den Zweittumorrates sind maligne Melanome, Mammakarzinome und Karzinome des Gastrointestinaltraktes am häufigsten vertreten. Diverse andere Malignome treten jeweils nur einmal auf. Das Auftreten von multiplen malignen Melanomen wurde bereits von anderen Autoren (10, 37, 40) beobachtet. Ursache dafür könnte eine genetische Disposition sein, die durch das Vorhandensein multipler dysplastischer Naevuszellnaevi gekennzeichnet ist. (18, 25)

Auch das häufige gemeinsame Auftreten von Mammakarzinomen und malignen Melanomen fiel bereits mehrfach auf (31). Jedoch konnte bisher kein Beweis für eine gemeinsame Ursache beider Malignome erbracht werden. Ferner ist zu berücksichtigen, daß Mammakarzinome sowie auch im Gastrointestinaltrakt lokalisierte Karzinome im allgemeinen eine höhere Inzidenz haben als beispielsweise Leber- oder Pankreaskarzinome. 14,8 % der Zweittumorträger (1 % des Gesamtkollektivs) erkrankten an 3 bösartigen Tumoren. Die meisten Zweittumoren traten innerhalb der ersten 4 Jahre nach der Diagnosestellung des Ersttumors auf. Alle Patienten mit 3 Tumoren entwickelten diese in relativ kurzer Zeit. Die kausale Todesursache ist bei 45 % der verstorbenen Patienten das maligne Melanom, bei 40 % der Zweittumor und bei 15 % eine andere Erkrankung. Die 5-Jahresüberlebensrate der Zweittumorpatienten liegt bei 42,2 %, die 8-Jahresüberlebensrate bei 27 %. Die mittlere Überlebenszeit bei malignen Melanomen von 2,2 Jahren wird durch das Auftreten des Zweittumors nicht herabgesetzt. Sie liegt bei 3,9 Jahren. Die Tatsache, daß Zweittumorträger länger überleben, könnte sowohl darin begründet sein, daß bei manchen Menschen eine genetische Disposition vorliegt an einem Malignom zu erkranken, der Malignitätsgrad dieser aber nicht so groß ist, als auch darin, daß, sofern man von einer möglichen Beteiligung von RNA-Tumoviren bei der Tumorentstehung ausgeht, bedingt durch die Erstinfektion eine verstärkte immunologische Reaktion gegen Tumorzellen vorliegt. Als Gründe für das häufige Auftreten von Zweittumoren bei malignen Melanomen könnte man e i n e r s e i t s eine genetische Disposition, die im Falle multipler maligner Melanome durch das Vorhandensein von den bereits genannten BK-Moles gekennzeichnet sein könnte, unter der Annahme, daß RNA Tumoviren bei der Entstehung maligner Melanome beteiligt

sein könnten, aber auch darin liegen könnte, daß bereits durch RNA Tumurviren transformierte Zellen vorliegen und durch die Infektion mit einem weiteren onkogenen Virus, die bereits vorhandene genetische Information realisiert werden könnte, indem neue Viren produziert werden, a n d e r e r s e i t s könnte es sich aber auch um ein rein infektiöses Geschehen handeln und so die bei Tumorerkrankungen geschwächte Immunabwehr die Entstehung eines Zweittumors begünstigen. Eine genauere Aussage kann an dieser Stelle nicht gemacht werden, wahrscheinlich wirken sowohl genetische Disposition, Umweltfaktoren und die Beteiligung von onkogenen Viren, deren Vorhandensein in Melanomzellen bereits nachgewiesen wurde (4,5), zusammen.

6. Literatur

1. Axel R., J. Schlom, S. Spiegelmann: Presence in Human Breast Cancer of RNA homologous to Mouse Mammary Tumour Virus RNA, Nature 235: 32 - 36 (1976)
2. Bailar J. C.: The Incidence of Independent Tumors among Uterine Cancer Patients, Cancer 16: 842 - 853 (1963)
3. Balda B.-R., O. Braun-Falco, G. D. Birkmayer, H. H. Wolff: Virus-like particles in the hamster Melanoma A Mel 3 of Fortner, Naturwissenschaften 57: 548 (1970)
4. Balda B.-R., R. Hehlmann, S. Spiegelmann, J.-R. Cho: Oncornavirus-like particles in human skin cancers, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72: 3697 - 3700 (1975)
5. Balda B.-R.: RNS-Viren aus onkogenetischer Sicht, Der Praktische Arzt 11: 2328 - 2331 (1976)
6. Balda B.-R.: Epidemiologie kutaner maligner Melanome, Münch. med. Wschr. 123: 1923 - 1926 (1981)
7. Balda B.-R.: Zur Molekularbiologie des Hamstermelanoms A Mel 3, einem möglichen Modell für das menschliche maligne Melanom, Habil. Schrift, Univ. München (1971)
8. Baldwin J., R. Wisner: Multiple Primary Neoplasms, Amer. J. Surg. 111: 230 - 233 (1966)
9. Bartal A., R. Haasz, M. Steiner, Y. Cohen, E. Robinson: Cellular Immunity in Patients with Multiple Primary Tumors, Cancer Immunol. Immunother. 2: 195 - 199 (1977)

10. Beardmore G. L., N. C. Davis: Multiple Primary Cutaneous Melanomas, Arch. Dermat. 111: 603 - 608 (1975)
11. Bellet R. E., I. Vaisman, M. J. Mastrangelo, E. Lustbader: Multiple Primary Malignancies in Patients with Cutaneous Melanoma, Cancer 40: 1974 - 1981 (1977)
12. Billroth T.: Multiple Primary Malignant Tumors, J. A. M. A. 110: 2056 - 2059 (1938)
13. Birkmayer G. D., B.-R. Balda, F. Miller: Oncorna-Viral Information in Human Melanoma, Europ. J. Cancer 10: 419 - 424 (1974)
14. Birkmayer G. D., B.-R. Balda, F. Miller, O. Braun-Falco: Virus-Like Particles in Metastases of Human Malignant Melanoma, Naturwissenschaften 59: 369 - 370 (1972)
15. Bodenham D. C.: A Study of 650 Observed Malignant Melanomas in the South-West-Region, Ann. R. Coll. Surg. 43: 218 - 239 (1968)
16. Boland S. L., H. M. Shaw, G. W. Milton: Multiple Primary Cancers in Patients with Malignant Melanoma, Med. J. Austr. 1: 517 - 519 (1976)
17. Booher R. J.: Recognition and Treatment of Melanomas, Surg. Chin. North. Am. 49: 389 - 405 (1969)
18. Braun-Falco O., M. Landthaler, F. Ryckmanns: BK - Mole-Syndrom, Fortschr. Med. 97: 1489 - 1494 (1979)

19. Braun-Falco O., Chr. Schmoeckel: Maligne Melanome, Münch. med. Wschr. 123: 1927 - 1934 (1981)
20. Braun-Falco O.: Maligne Melanome der Haut, Münch. med. Wschr. 123: 1916 - 1917 (1981)
21. Burnett F. M.: Immunological surveillance in neoplasia, Transplant. Review 7: 3 - 25 (1971)
22. Byrne M., G. Heppner, L. Stolbach, F. J. Bummings, E. Mc Donough, P. Calabresi: Correlation of tumor specific immunity with extent of disease in malignant melanoma, Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 13: 46 (1972)
23. Campbell L. V., A. L. Watne: Multiple Primary Malignant Neoplasms, Arch. Surg. 99: 401 - 405 (1969)
24. Carter S. K.: Dacarbazine, Int. J. Dermat. 15: 59 - 61 (1976)
25. Clark W. H., R. R. Reimer, M. Greene, A. M. Ainsworth, M. J. Mastrangelo: Origin of Familial Malignant Melanomas From Heritable Melanocytic Lesions, Arch. Dermat. 114: 732 - 738 (1978)
26. Cryer P. E., J. Kissane: Multiple Malignancies: Chronic Lymphocytic Leukemia, Malignant Melanoma, Multiple Myeloma, and Acute Myelomonocytic Leukemia, Amer. J. Med. 58: 408 - 416 (1975)
27. Cutler S. J., M. H. Myers, S. B. Green: Trends in Survival Rates of Patients with Cancer, N. Engl. J. Med. 293: 122 - 124 (1975)

28. Davis N., R. McLeod, G. Beardmore, J. Little, R. Quinn, J. Holt: Melanoma is a word, not a sentence, Aust. N. Zeal. J. Surg. 46: 188 - 196 (1976)
29. Einhorn J., P. Jakobsson: Multiple Primary Malignant Tumors, Cancer 17: 1437 (1964)
30. Elwood J. M., J. A. H. Lee: Recent Data on the Epidemiology of Malignant Melanoma, Sem. Oncol. 2: 149 - 154 (1975)
31. Fletcher W. S.: The Incidence of Other Primary Tumors in Patients with Malignant Melanoma, Pigment Cell 1: 255 - 260 (1973)
32. Fraser D. G., J. G. Bull, J. E. Dunphy: Malignant Melanoma and Coexisting Malignant Neoplasms, Am. J. Surg. 122: 169 - 174 (1971)
33. Gutjahr R., E. Dieterich: Risiko zweiter maligner Neoplasien nach erfolgreicher Tumorbehandlung im Kindesalter, Dtsch. med. Wschr. 104: 969 - 972 (1979)
34. Hamoudi A. B., I. Erte, W. A. Newton, C. B. Reiner, H. W. Clatworthy: Multiple Neoplasms in an Adolescent Child Associated with IGA Deficiency, Cancer 33: 1134 - 1144 (1974)
35. Hehlmann R., B.-R. Balda, S. Spiegelmann: Murine and Human Melanomas Containing a High Melocular Weight RNA Associated with an RNA-Instructed DNA Polymerase, Dermat. 17: 114 - 121 (1978)
36. Huhnstein W., K. Rehn: Tumorinduktion durch Zytostatika beim Menschen, Dtsch. med. Wschr. 100: 155 - 158 (1975)

37. Kahn L. B., R. C. Donaldson: Multiple Primary Melanoma, Cancer 25: 1162 - 1169 (1970)
38. Kopf A. W., R. S. Bart, R. S. Rodriguez-Sains: Malignant Melanoma: A Review, J. Dermat. Surg. Oncol. 3: 41 (1977)
39. Korting G. W.: Therapie des Melanoms, Dtsch. med. Wschr. 91: 501 - 505 (1966)
40. Landthaler M., O. Braun-Falco: Familiäres hereditäres malignes Melanom, Med. Klin. 74: 353 - 357 (1979)
41. McLeod G. R., G. L. Geardmore, J. H. Quinn, R. L. Davis: Results of Treatment of 361 Patients with Malignant Melanoma in Queensland, Med. J. Austr. 1: 1211 - 1216 (1971)
42. Li F.: Second Malignant Tumors After Cancer in Childhood, Cancer 40: 1899 - 1902 (1977)
43. Lokich J. J.: Malignant Melanoma and Carcinoma of the Breast, J. Surg. Oncol. 7: 199 - 204 (1975)
44. Moertel Ch. G., M. B. Dockerty, A. H. Baggenstoß: Multiple Primary Malignant Neoplasms, Cancer 14: 221 - 247 (1961)
45. Mukherji B., L. Mathanson, D. A. Clark: Studies of Humoral and Cell-Mediated Immunity in Human Melanoma, Yale J. Biol. Med. 46: 681 - 692 (1973)
46. Peller S.: Metachronous Multiple Malignancies in 5876 Patients, Am. J. Hyg. 34: 1 - 11 (1941)

47. Penn I.: Second Malignant Neoplasms Associated with Immunosuppressive Medications, Cancer 37: 1024 - 1033 (1976)
48. Rüdiger H. W.: Genetisch bedingte Risikofaktoren für maligne Tumoren beim Menschen, Dtsch. med. Wschr. 103: 77 - 84 (1978)
49. Russ J. E., E. F. Scanlon: Identical Cancers in Husband and Wife, Surg. Gynecol. Obstetr. 150: 644 - 666 (1980)
50. Schreiber M. M.: Malignant Melanoma in Southern Arizona, Arch. Dermat. 117: 6 - 11 (1981)
51. Scott J. P.: Melanoma in Otago und Southland, New Zeal. Med. J. 663: 422 - 424 (1980)
52. Shafir R.: Malignant Melanoma and Subsequent Other Malignancies, J. Dermat. Surg. Oncol. 4: 531 - 533 (1978)
53. Slaughter D. P.: Multiplicity of Origin of Malignant Tumors, Int. Abstr. Surg. 79: 89 - 98 (1944)
54. Spitler L. E., F. N. Littooy, R. W. Sagebiel: Cellular Immunity in Patients with Malignant Melanoma and Their Household Contacts, Cancer Immunol. Immunother. 2: 69 - 76 (1977)
55. Schmähl D.: Karzinogenese und Immundepression, Münch. med. Wschr. 96: 1771 - 1772 (1971)
56. Trainin Z., D. Wernicke, H. Ungar-Waron, M. Essex: Suppression of the humoral antibody response in natural retrovirus infections, Science 220: 858 - 863 (1983)

57. Trefft M., G. F. Vawter, A. Mitus: Second Primary Neoplasms in Children, Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med. 103: 800 - 822 (1968)
58. Vaidya A. B., M. M. Black, A. S. Dion, D. H. Moore: Homology between Human Breast Tumour RNA and Mouse Mammary Tumour Virus Genome, Nat. 249: 565 - 567 (1974)

Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. med. habil. B.-R. Balda im Zentralklinikum in Augsburg bedanke ich mich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Frau Schubert-Fritschke im Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik im Klinikum GroShadern in München und insbesondere Frau Arnold im Zentralklinikum in Augsburg.

Lebenslauf

Ich wurde am 16. Mai 1955 in München als Tochter des Ehepaares Michael und Eleonore Resch, geb. Damböck, geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch in München trat ich im September 1965 in das Gymnasium der Armen Schulschwestern am Anger in München ein, das ich im Juni 1974 mit dem Abitur verließ. Von November 1974 bis März 1978 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München Chemie und Biologie. Im März 1977 legte ich die Vordiplomprüfung in Biologie ab. Im Mai 1978 nahm ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München auf. Da mir von meinem Chemie/Biologie-Studium zwei Semester anerkannt wurden, konnte ich bereits im März 1979 die Ärztliche Vorprüfung ablegen. Im März 1980 legte ich den Ersten, im März 1982 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Im Mai 1983 schloß ich mein Medizinstudium mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Am 24. Mai 1983 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

